



**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS  
NIFEDIPIN DAN ISOKSUPRIN  
DALAM MENGHAMBAT PROSES  
PERSALINAN PRETERM**

**PUJI ICHTIARTI**

**TESIS**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS  
DIPONEGORO  
SEMARANG  
2003**

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS  
NIFEDIPIN DAN ISOKSUPRIN  
DALAM MENGHAMBAT PROSES  
PERSALINAN PRETERM**

Diajukan kepada Bagian Obstetri Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
sebagai syarat untuk memperoleh  
Gelar Dokter Spesialis  
dalam bidang Obstetri Ginekologi.

Oleh

**PUJI ICHTLARTI**

**BAGIAN / SMF OBSTETRI GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT DOKTER KARIADI  
SEMARANG 2003**

## HALAMAN PENGESAHAN

---

Judul Penelitian : PERBANDINGAN EFEKTIFITAS NIFEDIPIN DAN  
ISOKSUPRIN DALAM MENGHAMBAT PROSES  
PERSALINAN PRETERM

Ruang Lingkup : Obstetri Ginekologi

Pelaksana Penelitian

Nama : Dr. Puji Ichtiarti

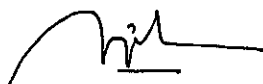
NIM : G3D098031

Pembimbing : Dr. Suharsono, SpOG(K)  
Dr. Hartono Hadisaputro, SpOG(K)

---

Semarang, April 2003

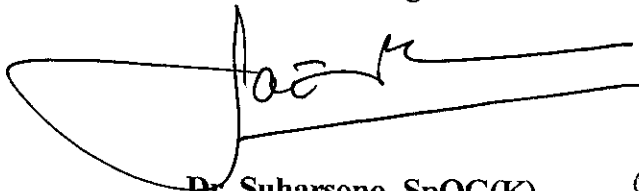
Peneliti



**Dr. Puji Ichtiarti**

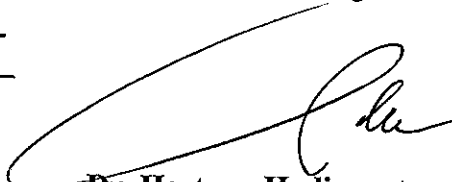
Disetujui oleh

Pembimbing I



**Dr. Suharsono, SpOG(K)**  
NIP. 130 354 875

Pembimbing II



**Dr. Hartono Hadisaputro, SpOG(K)**  
NIP. 140 067 785

Penelitian ini dilakukan  
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi

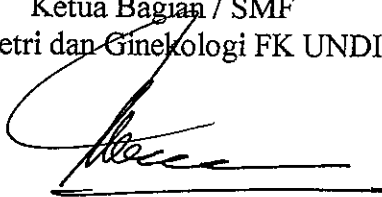
**Hasil penelitian ini merupakan milik :**

**Bagian / SMF Obstetri Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Rumah Sakit Dokter Kariadi  
Semarang**

Telah diajukan dan disetujui

Semarang, April 2003

Ketua Bagian / SMF  
Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP



**Prof. Dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG(K)**  
NIP. 130 345 800

Ketua Program Studi PPDS I  
Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP



**Dr. Suprijono K, SpOG(K)**  
NIP. 140 090 806



## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT karena berkat rahmatNya, tesis dengan judul “Perbandingan Efektifitas Nifedipin dan Isoksuprin dalam Menghambat Proses Persalinan Preterm” dapat saya selesaikan. Tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri-Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Dengan segenap kerendahan hati saya ucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan dan bimbingan selama penyelesaian tesis ini, khususnya kepada:

1. **Prof. Dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG ( K )** dan **Dr. Suprijono K, SpOG ( K )** selaku Ketua Bagian / SMF dan KPS PPDS I Obstetri-Ginekologi FK UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang.
2. **Dr. Suharsono, SpOG, ( K )** dan **Dr. Hartono Hadisaputro, SpOG, ( K )** selaku pembimbing atas kesabaran dan ketekunan dalam membimbing saya hingga selesainya tesis ini.
3. Seluruh **Guru Besar** dan **Staf di Bagian Obstetri Ginekologi** yang telah membimbing, mendidik dan memberikan bekal keilmuan kepada saya.
4. **Dr. Ari Udiono** yang telah membantu menganalisis data.
5. **Soeparman** dan **Kartini (alm)** sebagai orang tua, serta bapak dan ibu mertua **HM Soegito Prijokusumo (alm)** dan **Hj. Sumini** atas segala doa restunya.
6. Suami saya **Ir. Seno Rahmawan Kusumapradja MM** serta anak-anak saya **Alifah Syarafina** dan **Mazaya Azyati** yang telah begitu sabar menunggu.
7. Sejawat residen, bidan dan paramedis RS Dr. Kariadi Semarang atas kerjasama yang baik selama ini.
8. Semua pihak yang telah membantu menyelesaikan tesis ini.

Semoga Allah SWT selalu memberikan rahmat dan hidayah Nya kepada kita semua,  
Amin.

Semarang, April 2003

**Puji Ichtiarti**

## ABSTRAK

**Objektif:** Membandingkan efektifitas nifedipin dan isoksuprin dalam menghambat proses persalinan preterm. Selain itu juga untuk menilai efek samping obat dan pengaruhnya terhadap tekanan darah dan nadi.

**Rancangan penelitian :** Penelitian kontrol acak prospektif.

**Tempat :** RS Dr. Kariadi Semarang, RSU Kota Semarang dan RSU Budi Rahayu Magelang.

**Metoda:** Ibu hamil preterm (umur kehamilan 20-36 minggu) kehamilan tunggal, normotensi dan partus prematurus imminens. Dilakukan randomisasi dan diberi terapi nifedipin dan isoksuprin. Penilaian terhadap keberhasilan pengobatan , efek samping obat dan pengaruh obat terhadap tekanan darah dan nadi.

**Hasil:** Karakteristik pasien sama antara kelompok studi dan pembandingan dalam hal umur, umur kehamilan, paritas, riwayat abortus / partus prematurus, dilatasi serviks dan penipisan serviks. Didasarkan atas dilatasi dan penipisan serviks serta umur kehamilan menunjukkan keberhasilan nifedipin 86,4% , isoksuprin 36,4 % (  $p=0,001$ ). Efek samping pengobatan nifedipin lebih sedikit dibandingkan dengan isoksuprin. Pengaruh pengobatan nifedipin dan isoksuprin terhadap tekanan darah dan nadi tidak jauh berbeda.

**Simpulan:** Nifedipin lebih efektif dibandingkan dengan isoksuprin dalam mencegah proses persalinan prematur selama 2 x 24 jam. Efek samping nifedipin lebih minimal dibandingkan isoksuprin. Nifedipin dan isoksuprin tidak atau sedikit berpengaruh terhadap tekanan darah dan nadi.

**Kata Kunci:** Partus prematurus imminens, nifedipin, isoksuprin

## DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	iii
Kata Pengantar .....	v
Abstrak .....	vi
Daftar Isi .....	vii
Daftar Tabel .....	ix
Daftar Gambar .....	x
 BAB I. PENDAHULUAN .....	 1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Permasalahan .....	3
1.3 Keaslian Penelitian .....	3
1.4 Tujuan Penelitian .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	4
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	 5
2.1 Kontraksi Uterus .....	5
2.2 Partus Prematurus Imminens .....	6
2.3 Nifedipin .....	9
2.4 Isoksuprin .....	11
2.5 Kerangka Teori ..	14
2.6 Kerangka Konsep .....	15
 BAB III. HIPOTESIS .....	 16
 BAB IV. METODE PENELITIAN .....	 17
4.1 Rancangan penelitian .....	17
4.2 Tempat dan waktu penelitian .....	17
4.3 Subyek Penelitian .....	17
4.4 Perhitungan Sampel .....	18
4.5 Metode randomisasi dan alokasi terapi .....	19
4.6 Variabel penelitian .....	19
4.7 Batasan Operasional .....	19
4.8 Alur Penelitian .....	21

4.9 Proses Penelitian .....	22
4.10 Terapi dihentikan .....	22
4.11 Penilaian hasil ... ..	22
4.12 Pengolahan data .....	22
4.13 Etika penelitian .....	22
 BAB V. HASIL PENGAMATAN .....	 24
5.1 Karakteristik Pasien .....	24
5.2 Hasil Pengobatan .....	27
5.3 Efek Samping Obat .....	29
5.4 Pengaruh Terhadap Tekanan Darah dan Nadi .....	29
 BAB VI. PEMBAHASAN .....	 31
 BAB VII. SIMPULAN .....	 33
 BAB VIII.SARAN .....	 34
 DAFTAR PUSTAKA .....	 35



## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik Pasien .....	25
Tabel 2. Hasil Pengobatan .....	27
Tabel 3. Hasil Pengobatan menurut Dilatasi Serviks .....	27
Tabel 4. Hasil Pengobatan menurut Penipisan Serviks .....	28
Tabel 5. Hasil Pengobatan menurut Umur Kehamilan .....	28
Tabel 6. Pengaruh Pengobatan terhadap Tekanan Darah dan Nadi .....	30

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Pengaturan Seluler Kontraksi Miometrium .....	6
Gambar 2. Mekanisme Terjadinya Persalinan .....	8
Gambar 3. Struktur Kimia Nifedipin .....	9
Gambar 4. Struktur Kimia Isoksuprin .....	11
Gambar 5. Efek Samping Pengobatan .....	29

## **BAB I.**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar belakang**

Angka kematian perinatal sampai saat ini masih cukup tinggi. Salah satu penyebab utama dari kematian perinatal ini adalah berat bayi lahir rendah, baik pada bayi prematur maupun pada bayi dengan pertumbuhan intrauterin yang terhambat, infeksi dan hipoksia<sup>1-3</sup>. Di Indonesia angka kejadian berat badan lahir rendah dan prematuritas masih cukup tinggi yakni sekitar 14%, kematian perinatal untuk bayi-bayi ini adalah 5-6 kali daripada bayi dengan berat badan lahir yang cukup. Sementara di negara maju dilaporkan sekitar 9%. Angka ini cenderung meningkat setiap tahunnya, data di Amerika Serikat menunjukkan peningkatan angka kejadian persalinan prematur dari 9,4% pada tahun 1981 menjadi 10,7% pada tahun 1989<sup>4-6</sup>.

Angka kematian perinatal dan kesakitan perinatal merupakan indikator keberhasilan ataupun kegagalan pelayanan obstetri yang diberikan kepada wanita hamil. Tingginya angka kematian perinatal merupakan manifestasi kurangnya kesempatan bagi penderita untuk memperoleh pelayanan kebidanan ataupun pelayanan perinatologi yang memadai<sup>4,7</sup>. Sedangkan kebanyakan kematian perinatal dapat dicegah dengan meningkatkan kualitas pemeriksaan kehamilan dan memasyarakatkan teknologi terapan sederhana kepada ibu hamil<sup>8</sup>.

Seperti halnya angka kematian maternal, angka kematian perinatal juga didapatkan dari rumah sakit rujukan sehingga tidak mencerminkan keadaan yang sebenarnya dalam masyarakat. Pada saat ini laporan angka kematian perinatal di rumah sakit- rumah sakit sekitar 77,3 sampai 137,7 setiap 1000 kelahiran hidup<sup>9</sup>. Angka kematian perinatal di RSUP Dr. Kariadi dalam lima tahun terakhir sekitar 35% dan 31,7% penyebabnya adalah kasus preterm (28-36 minggu), dan semua bayi yang dilahirkan dengan usia kehamilan kurang atau sama dengan 24 minggu meninggal, yang menunjukkan belum menonjolnya pengelolaan, baik dalam segi pencegahan prematuritas ataupun dari segi resusitasi dan perawatan bayi baru lahir<sup>8,10</sup>.

Melihat hal tersebut diatas, rasanya usaha-usaha untuk menunda persalinan prematur, baik pada partus prematurus imminens maupun pada kasus ketuban pecah dini

yang terjadi saat usia kehamilan masih belum cukup bulan dimana paru janin masih belum matang, masih perlu untuk dikerjakan. Ini terutama untuk tempat-tempat yang masih belum memiliki fasilitas perawatan intensif bagi neonatus.

Demikian juga pada kasus-kasus dimana kortikosteroid diharapkan dapat bekerja untuk meningkatkan maturitas paru janin sebelum kehamilan diakhiri. Penundaan persalinan dengan tokolitik perlu diberikan agar tersedia cukup waktu bagi kortikosteroid untuk bekerja <sup>6,11</sup>.

Saat ini berbagai macam obat telah dicoba untuk melakukan penundaan persalinan preterm, antara lain obat-obatan golongan beta simpatomimetik (isoksuprin, ritodrin dan terbutalin), kalsium antagonis (nifedipin, nikardipin), antiprostaglandin (indometasin), sulfas magnesikus dan alkohol (etanol)<sup>12</sup>. Obat-obat ini telah terbukti secara klinis dapat menunda persalinan prematur untuk beberapa hari dengan efektifitas dan efek samping yang berbeda.

Isoksuprin merupakan obat golongan beta simpatomimetik pertama yang dipergunakan sebagai tokolitik untuk menunda persalinan prematur, tetapi efektifitas obat ini dinilai terbatas karena mempengaruhi sistem kardiovaskuler secara bermakna. Selain itu tingkat keberhasilannya dalam menunda persalinan prematur juga relatif kecil. Beberapa peneliti menemukan angka keberhasilan isoksuprin untuk menunda persalinan prematur sebesar 40 – 50% <sup>12,13</sup>.

Akhir-akhir ini beberapa peneliti mulai menganjurkan penggunaan nifedipin, salah satu jenis antagonis kalsium yang selama ini telah banyak dipakai sebagai obat anti hipertensi, didalam usaha untuk mencegah persalinan prematur <sup>14-17</sup>.

Penelitian in vitro menunjukkan bahwa nifedipin secara signifikan menghalangi aktifitas kontraksi uterus pada wanita hamil dan pasca persalinan. Hal ini dikarenakan kontraksi uterus tergantung pada kalsium dimana sebagian fraksinya yang disebut "the activator calcium" akan menstimulasi protein kontraktile miometrium dengan hasil akhir timbulnya kontraksi uterus yang isometris. Bila ada senyawa yang dapat menghambat aksi stimulasi kalsium ini maka kontraksi uterus akan dihambat pula. Antagonis kalsium dianggap mampu menghambat kontraksi uterus <sup>6,7</sup>.

Melihat hal tersebut diatas, tampaknya nifedipin memberi harapan dalam memperoleh obat yang cukup poten untuk menghambat persalinan prematur, paling tidak selama 48 jam. Hal ini untuk memberi kesempatan pemberian kortikosteroid untuk pematangan paru<sup>16,21</sup>.

Sehingga dikatakan bahwa pemakaian golongan antagonis kalsium ini telah memberikan harapan baru dalam penanganan persalinan prematur, dimana obat ini dapat menghambat kontraksi uterus secara efektif dengan efek samping yang minimal<sup>18-21</sup>.

## **1.2 Permasalahan**

Berdasarkan uraian diatas, diajukan permasalahan :

- Apakah nifedipin lebih baik dibandingkan dengan isoksuprin dalam mencegah partus prematurus?
- Apakah ada perbedaan keberhasilan terapi nifedipin dan isoksuprin?

## **1.3 Keaslian Penelitian**

Penelitian mengenai pengelolaan partus prematurus telah banyak dilakukan baik di dalam maupun di luar negeri. Di RSUP Dr. Kariadi pada tahun 1989 diteliti penggunaan isoksuprin untuk mencegah persalinan kurang bulan<sup>23</sup>. Di Medan dilakukan penelitian untuk membandingkan efektifitas dan keamanan ritodrin dan isoksuprin dalam menunda persalinan prematur pada tahun 2001<sup>12</sup>. Di Surabaya tahun 1995 dilakukan penelitian untuk membandingkan efektifitas nifedipin dan isoksuprin dalam mencegah persalinan prematur<sup>6</sup>.

Beberapa peneliti di luar negeri telah menggunakan nifedipin sebagai tokolitik<sup>14-16</sup>. Selain diketahui efektif juga mempunyai efek samping yang kecil baik ke ibu maupun janin. Adapula penelitian tentang keamanan bayi dengan ibunya pernah terpapar nifedipin. Bayi-bayi tersebut diikuti sampai umur 18 bulan dan tidak ada pengaruhnya<sup>16,24</sup>.

Sebuah meta analisis yang diambil dari Cochrane Database for 1998 menyimpulkan bahwa nifedipin lebih efektif daripada beta agonis sebagai tokolitik dan dapat dipertimbangkan sebagai tokolitik pertama yang diberikan pada kasus dengan partus prematurus imminens<sup>16</sup>.

Di RS Dr. Kariadi Semarang belum ada penelitian mengenai penggunaan nifedipin sebagai tokolitik.

#### **1.4 Tujuan Penelitian**

##### **a. Tujuan umum :**

- Mengetahui efektifitas nifedipin untuk mencegah proses persalinan prematur, dengan menggunakan kriteria : keberhasilan menunda persalinan selama 2 x 24 jam.

##### **b. Tujuan Khusus :**

- Membandingkan efektifitas tokolitik nifedipin untuk menunda persalinan prematur selama 2 x 24 jam terhadap isoksuprin. Dipergunakan kriteria tersebut dengan dasar bahwa setelah pemberian kortikosteroid selama 2 x 24 jam akan terjadi peningkatan maturasi paru janin.
- Mengevaluasi efek samping / sekunder tokolitik dan nifedipin dan isoksuprin. Efek samping yang dinilai disini adalah :
  - Palpitasi
  - Flushing
  - Nyeri kepala
  - Mual
- Mengetahui pengaruh nifedipin terhadap tekanan darah dan nadi wanita hamil.

#### **1.5 Manfaat penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan alternatif lain untuk pemilihan tokolitik yang dapat dipergunakan untuk mencegah persalinan prematur. Sehingga diharapkan dapat memberikan *out come* yang lebih baik, yang akhirnya dapat untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian perinatal.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kontraksi Uterus

Pada dekade terakhir ini telah dikemukakan beberapa penemuan baru untuk menjelaskan mekanisme kontraksi otot polos pada umumnya dan uterus pada khususnya, yaitu :

1. Interaksi antara aktin dan miosin pada otot polos uterus ternyata berbeda dibanding dengan otot rangka.
2. Peranan dominan Kalsium intraseluler pada kontraksi otot polos uterus.
3. Adanya “ new second messenger” yaitu inositol triphosphat.

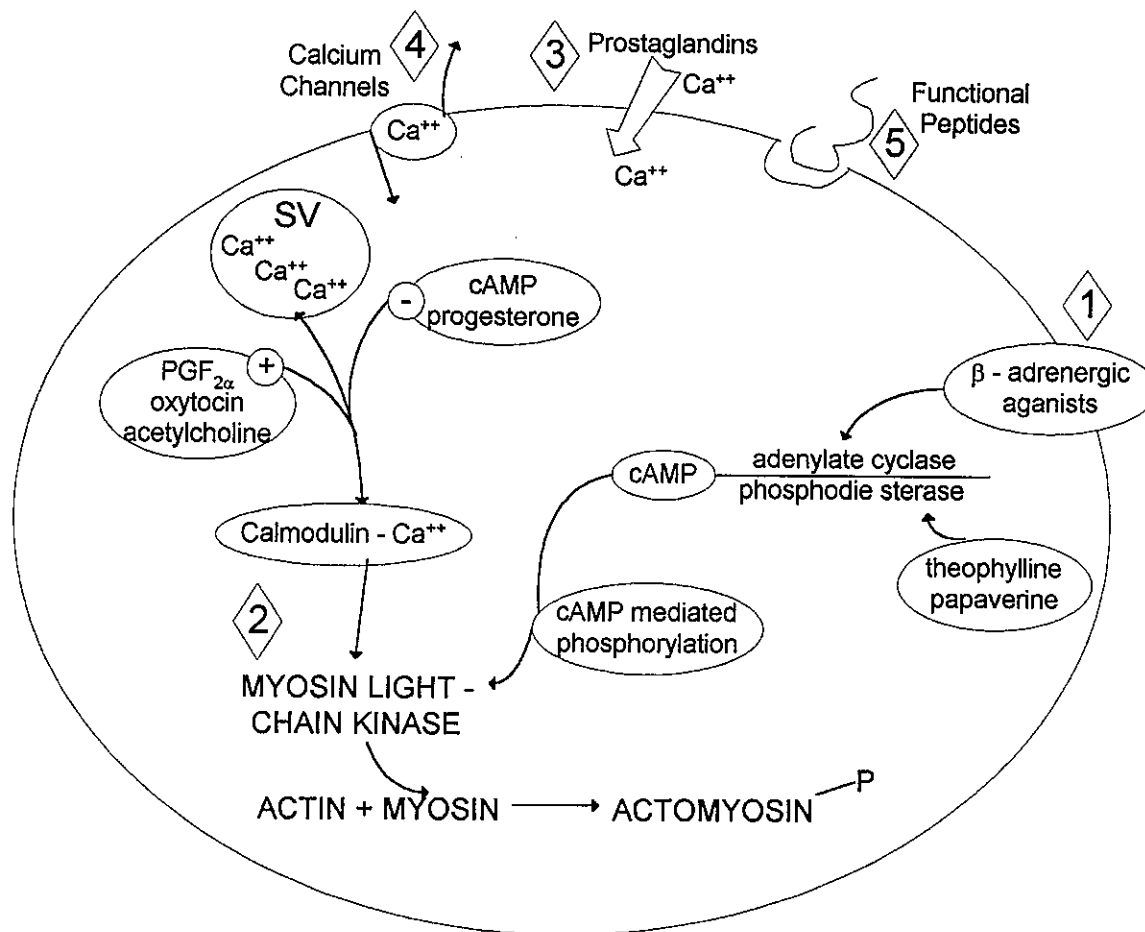
Dikatakan bahwa Kalsium merupakan denominator umum ketiga hal tersebut diatas <sup>7,25,26</sup>.

Miosin terdiri dari 4 rantai polipeptida, 2 rantai berat dan 2 rantai ringan. Pada kontraksi, rantai ringan mengalami phosphorylasi oleh Myosin Light-Chain Kinase bila konsentrasi kalsium meningkat. Interaksi antara aktin dan miosin hanya dapat terjadi bila miosin telah mengalami phosphorylasi dan proses ini membutuhkan kompleks Kalsium – Kalmodulin – MLCK (gambar 1). Bila kadar kalsium menurun kalmodulin akan terlepas dari MLCK dan MLCK menjadi inaktif <sup>6,26</sup>.

Miometrium terdiri dari otot polos yang menyerupai otot polos tubuh dimana kontraksi terjadi karena interaksi aktin dan miosin. Interaksi ini tergantung pada kalsium sehingga peka terhadap obat-obat yang dapat mempengaruhi aliran kalsium sel. Seperti dikatakan diatas, interaksi antara aktin dan miosin dimediasi secara langsung oleh MLCK. MLCK ini akan dideaktivasi melalui proses phosphorylasi, yaitu suatu proses yang dimediasi oleh cAMP. Golongan beta simpatomimetik dapat menstimulasi proses deaktivasi ini <sup>6,7,26</sup>.

Untuk kontraksi otot polos uterus dibutuhkan kadar kalsium 0,1  $\mu$ M. Sebagian kalsium ini berasal dari luar sel dimana kadarnya jauh lebih tinggi dibanding di dalam sel. Walaupun terdapat perbedaan gradien elektrokimiawi, kalsium tidak dapat begitu saja masuk kedalam sel karena rendahnya permeabilitas membran sel terhadap kalsium. Untuk masuk kedalam sel, kalsium harus melalui saluran ion dengan aksi potensial dimana kalsium harus berikatan secara reversibel pada tempat yang spesifik. Dengan

menghambat masuknya kalsium ke dalam sel, kontraksi otot polos uterus akan terhambat pula. Demikian juga sebaliknya untuk keluar sel kalsium membutuhkan energi yang dihasilkan dari pemecahan ATP dan untuk proses ini dibutuhkan katalisator enzim  $\text{Ca} - \text{Mg} - \text{ATP ase}$  <sup>26,27</sup>.



Gambar 1. Pengaturan Seluler Kontraksi Miometrium.

(Dikutip dari Daftar pustaka 2)

## 2.2 Partus Prematurus Imminens

Partus prematurus imminens adalah ancaman lahirnya hasil konsepsi pada umur kehamilan kurang dari 37 minggu <sup>28-30</sup>. Persalinan prematur di berbagai negara dan di Indonesia masih tinggi dengan angka kejadian yang bervariasi <sup>31,32</sup>. Angka kejadian persalinan prematur di RSUP Denpasar pada tahun 1996 adalah 7,44% <sup>5</sup>. Di RSUP Dr. Kariadi angka kejadian persalinan prematur pada tahun 1997 adalah 4,15% <sup>10</sup>. Di RS



Hasan Sadikin Bandung angka kejadian persalinan prematur pada tahun 2000 adalah 8,2%<sup>33</sup>. Sedangkan data di Amerika Serikat menunjukkan angka kejadian persalinan prematur sebesar 11% pada tahun 1993 pada populasi umum sedangkan pada populasi golongan miskin dan kulit hitam angka persalinan prematur berkisar antara 15 – 20%, suatu perbedaan yang amat menyolok<sup>1,34</sup>.

Beberapa faktor predisposisi adalah stres psikologi dan kerja berat pada ibu, sosial ekonomi kurang, infeksi cairan amnion, perdarahan plasenta, merokok, nutrisi kurang, peningkatan berat badan selama hamil yang rendah, obat-obatan, alkohol, tinggi badan ibu yang pendek, ketuban pecah dini, sanggama, pemasangan kateter, umur, ras dan genetik (kulit putih, golongan darah B dan AB), faktor sistemik (diabetes mellitus, gout, penyakit "Sickle cell", penyakit ginjal kistik), infeksi (traktus urogenitalis), anomali bentuk uterus, distensi uterus yang berlebihan (gemelli, hidramnion), iritasi pada uterus (trauma, pembedahan, solusio plasenta dan infeksi saluran kemih)<sup>1,7,35</sup>.

Seringkali terjadi kesulitan untuk menentukan diagnosis partus prematurus imminens, karena tidak jarang seseorang dengan hamil prematur yang disertai dengan timbulnya kontraksi tidak benar-benar dalam ancaman terjadinya proses persalinan dimana bila hal ini dibiarkan saja proses persalinan tak akan terjadi. Akhirnya timbul beberapa kriteria untuk menegakkan diagnosis partus prematurus imminens yaitu :

- Adanya kontraksi yang adekuat sebanyak minimal 2 sampai 3 kali dalam waktu 10 menit dengan selang waktu relaksasi yang cukup.
- Adanya perubahan dilatasi serviks pada 2 pemeriksaan dengan selang waktu 1 jam yang dilakukan oleh pemeriksa yang sama disertai dengan adanya kontraksi.
- Adanya kontraksi yang teratur disertai dengan dilatasi serviks 1-2 cm dan serviks telah mulai menipis<sup>5,6,32</sup>.

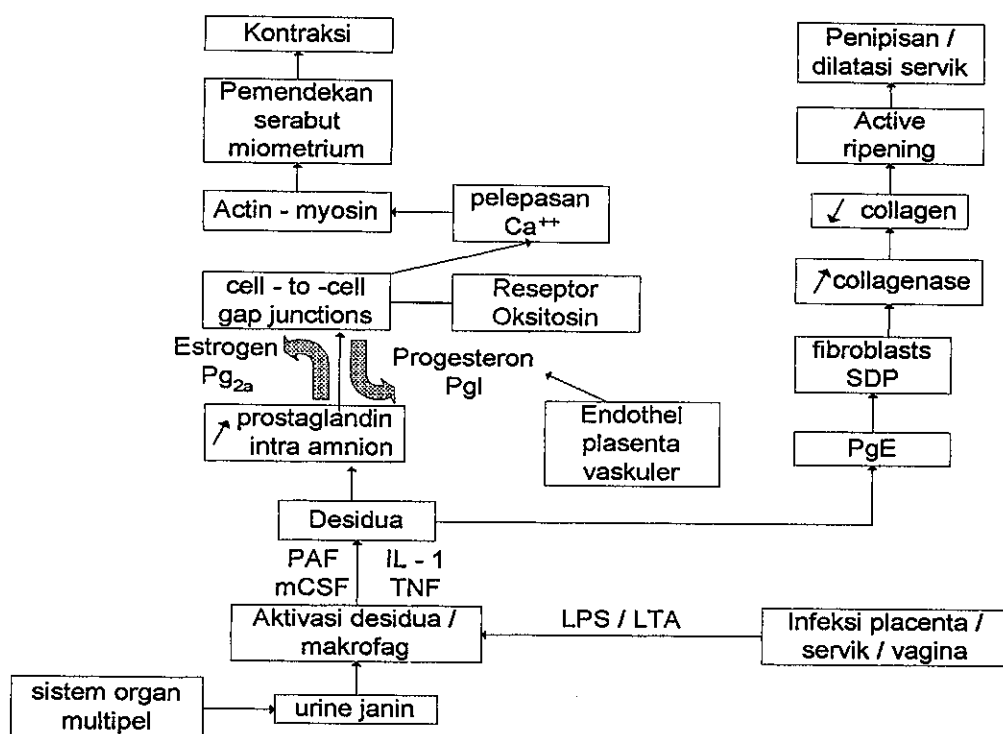
Usia kehamilan ditentukan dengan tanggal haid terakhir, pemeriksaan fisik ataupun dengan alat pemeriksaan penunjang ultrasonografi. Sedangkan kontraksi uterus dikonfirmasi baik dengan pemeriksaan fisik ataupun dengan kardiotokografi.

Ada dua macam pendekatan pada usaha-usaha untuk menurunkan angka persalinan prematur. Yang pertama adalah upaya-upaya untuk mencegah suatu persalinan prematur terjadi dan yang kedua adalah usaha-usaha untuk menghambat proses persalinan prematur<sup>7,9,36</sup>.

Pada pendekatan yang pertama, amat penting diketahui apakah wanita hamil tersebut mempunyai risiko untuk mengalami proses persalinan prematur atau tidak. Selain hal-hal yang telah disebutkan diatas sebagai faktor predisposisi, dikatakan bahwa kemungkinan serviks mempunyai peranan yang cukup penting dalam memicu proses persalinan preterm. Norm dalam penelitiannya mengatakan bahwa risiko terjadinya persalinan prematur akan makin meningkat bila serviks makin pendek. Hal ini dikaitkan dengan makin mudahnya terjadi infeksi amnion bila serviks makin pendek<sup>1, 7, 32</sup>.

Sedang pada pendekatan yang kedua diharapkan ada obat-obat yang dapat menghambat proses persalinan prematur secara efektif tetapi dengan efek samping minimal<sup>25, 36</sup>.

Semua usaha-usaha untuk menghambat proses persalinan prematur hendaklah didasarkan pada patofisiologi terjadinya persalinan, dimana banyak faktor akan berperan dalam terjadinya proses itu. Mekanisme terjadinya persalinan dapat dilihat pada gambar 2<sup>6, 37</sup>.



Gambar 2. Mekanisme Terjadinya Persalinan.

(Dikutip dari Daftar pustaka 37)

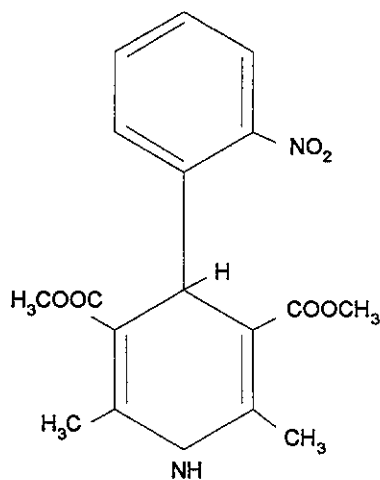
Keputusan untuk menunda suatu partus prematurus imminens hendaklah didasarkan pada evaluasi lengkap keadaan klinis saat itu. Misalnya seringkali diagnosis pertumbuhan

janin terhambat merupakan kontraindikasi relatif untuk menunda persalinan prematur. Demikian juga bila dilatasi serviks sudah melebihi 4 cm, tokolitik tak akan efektif bahkan mungkin akan memberikan efek samping yang merugikan. Kontraindikasi lain adalah kelainan bawaan letal, janin mati. Pada ketuban pecah dini, penundaan persalinan seringkali diperlukan bila diberikan preparat kortikosteroid untuk maturasi paru janin dimana hal ini membutuhkan waktu minimal 2 x 24 jam. Ada banyak obat yang telah dicoba untuk menunda persalinan prematur seperti preparat hormonal, sedativ, betamimetik serta antagonis kalsium dan juga antibiotik<sup>25,34,38</sup>.

Diantara beberapa tokolitik yang saat ini banyak diteliti adalah ritodrin, yaitu suatu beta mimetik dan nifedipin, suatu antagonis kalsium<sup>13,17,39</sup>. Sedangkan di RS Dr. Kariadi Semarang menggunakan isoksuprin yang termasuk golongan betamimetik untuk menunda persalinan prematur.

### 2.3 Nifedipin

Nifedipin termasuk golongan antagonis kalsium, merupakan pengobatan yang dikembangkan pada tahun 1960-an dan awal 1970. Nifedipin adalah derivat dihydropyridin dengan nama kimia 1,4 dihydro - 2, 6- dimethyl -4 - (2 - Nitrophenyl) - pyridin -3, 5- dicarboxylic acid dimethyl ester. Mempunyai formula  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  dengan berat molekul 346,3 dan struktur kimianya sebagai berikut (gambar 3)<sup>40</sup>.



Gambar 3. Struktur Kimia Nifedipin.

(Dikutip dari Daftar pustaka 40)

Absorpsi nifedipin terjadi di usus. Walaupun dikatakan bahwa absorpsinya nyaris sempurna setelah pemberian peroral, *bioavailability* nya setelah pemberian peroral kurang lebih sebesar 65%. Konsentrasi puncak tercapai dalam 30 menit. Efek nyata dari obat ini akan nampak 30-60 menit setelah pemberian oral. Obat ini hampir 70-99% berikatan dengan plasmaprotein dan waktu paruh dalam plasma berkisar sekitar 2 jam<sup>40</sup>.

Nifedipin mengalami metabolisme di hepar dimana 70-80% dari metabolitnya akan diekskresikan melalui ginjal sedangkan sisanya melalui feses. Dikatakan bahwa metabolit nifedipin mempunyai aktifitas yang sangat lemah. Pada penderita dengan kelainan hepar seperti sirosis hati, *bioavailability* dan waktu paruh mungkin akan memanjang sehingga perlu dipertimbangkan untuk pemberian dosis yang lebih rendah<sup>6, 40</sup>.

Nifedipin dipergunakan secara luas sebagai obat antihipertensi yang diberikan secara oral ataupun sublingual. Selain itu ada juga efeknya pada uterus yaitu sebagai tokolitik. Pada penderita hipertensi, pemberian 10-20 mg nifedipin sublingual dengan cepat akan menurunkan tekanan darahnya. Penurunan ini dapat mencapai 20% dari tekanan awalnya, dan terjadi dalam 30 menit setelah pemberian. Efeknya dapat berakhir sampai 5 jam. Besarnya penurunan tekanan darah ini lebih tergantung pada tingginya tekanan darah pada awalnya. Makin tinggi tekanan darahnya makin besar penurunannya, maka nifedipin lebih efektif terhadap tekanan darah yang tinggi.

Pada orang normal, penurunan tekanan darah ini tidak bermakna. Pedersen menduga bahwa mekanisme reflek baroreseptor yang masih baik akan mempertahankan tekanan darah pada orang normal, sedangkan mekanisme ini pada penderita hipertensi sudah terganggu<sup>22, 14, 15, 40</sup>.

Penelitian invitro menunjukkan bahwa nifedipin secara signifikan menghalangi aktifitas kontraksi otot polos uterus pada wanita hamil dan pasca persalinan dengan menghalangi aliran kalsium pada membran sel otot. Nifedipin mengurangi amplitudo dan frekwensi kontraksi dan irama dasar miometrium. Nifedipin menghalangi aktifitas kontraksi spontan sebaik yang diinduksi oleh potasium, oksitosin, prostaglandin dan vasopressin. Nifedipin lebih efektif mengurangi aktifitas kontraktil miometrium pada kehamilan dibanding tidak hamil. Banyak penelitian dengan angka keberhasilan yang tinggi pada penggunaan nifedipin sebagai tokolitik<sup>16, 19, 21</sup>. Sebagian besar manfaat yang dicatat dalam penelitian tersebut adalah berkurangnya jumlah efek samping pada ibu dan

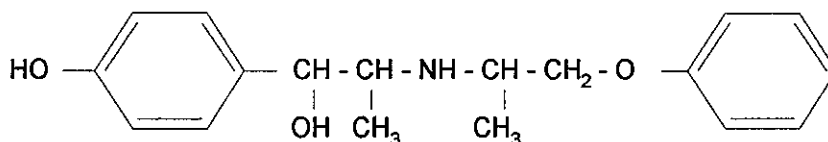
janin yang menggunakan nifedipin dibanding dengan obat-obat lainnya. Hal yang sangat menarik adalah penelitian yang dilakukan Bortolus dkk, menyatakan keamanan perkembangan bayi sampai umur 18 bulan (efek jangka panjang) dimana si ibu mendapatkan pengobatan dengan nifedipin dalam riwayat kehamilannya<sup>24,39</sup>.

Efek samping yang paling umum dari nifedipin merupakan akibat dari vasodilatasi yang berlebihan. Efek samping ini dapat berupa pusing, mual, flushing dan hipotensi. Penurunan tekanan darah pada wanita normotensi yang sedang diberi tokolitik pada umumnya terjadi tetapi asimtomatik dan secara klinik tampaknya tidak bermakna. Dikatakan bahwa semua efek samping ini biasanya ringan dan akan hilang dengan bertambahnya waktu atau dengan penyesuaian dosis<sup>6,38,39</sup>.

Dosis awal nifedipin untuk tokolitik 30 mg secara oral dan diikuti 20 mg tiap 8 jam selama 3 hari cukup efektif untuk menghambat proses persalinan prematur dengan efektifitas yang cukup tinggi<sup>6</sup>. Meta analisis dari Tsatsaris V dkk menunjukkan bahwa nifedipin lebih efektif daripada beta agonis dalam menunda persalinan prematur minimal 48 jam<sup>16</sup>.

## 2.4 Isoksuprin

Isoksuprin awalnya merupakan obat vasodilator dan obat ini merupakan golongan beta mimetik yang pertama-tama digunakan secara luas sebagai tokolitik<sup>12,23</sup>. Isoksuprin adalah suatu fenetanolamin sintetik suatu obat simpatomimetik beta yang mempunyai rumus bangun seperti gambar 4<sup>23</sup>.



Gambar 4. Struktur Kimia Isoksuprin.

(Dikutip dari Daftar pustaka 23)

Tablet isoksuprin dapat disimpan pada suhu < 40<sup>0</sup>, paling bagus pada suhu 15<sup>0</sup> – 30<sup>0</sup>. Isoksuprin diketemukan mempunyai daya relaksan yang menonjol terhadap otot polos dan efek sampingnya minimal. Isoksuprin diabsorpsi dari traktus gastrointestinal. Setelah pemberian peroral, konsentrasi puncak diplasma terjadi setelah 1

jam dan dipertahankan sekitar 3 jam. Waktu paruh dalam plasma setelah 1,25 jam. Obat ini dapat melewati plasenta dan diekskresi melalui urin <sup>6, 12, 22, 41</sup>.

Mekanisme kerja berdasar konsep Ahlquist (1948) tentang adanya reseptor alfa dan reseptor beta didalam organ-organ termasuk uterus, dimana rangsangan terhadap reseptor beta menyebabkan eksitasi. Reseptor beta dibagi menjadi reseptor beta 1 yang terdapat didalam jantung dan reseptor beta 2 yang terdapat didalam uterus <sup>23, 42</sup>.

Obat ini bekerja dengan cara stimulasi adenil siklase pada sel miometrium <sup>6, 12, 42</sup>. Peningkatan kadar siklik AMP akan menyebabkan hambatan tersedianya kalsium bebas intraseluler yang amat dibutuhkan untuk aktivasi MLCK. MLCK ini yang berperan dalam proses fosforilasi miosin agar dapat berinteraksi dengan aktin membentuk aktomiosin dengan akibat timbulnya kontraksi. Jadi, kurangnya kadar kalsium intraseluler ini akan menyebabkan terjadinya proses relaksasi uterus. Karena obat ini bekerja pada tingkat sistem kontraktilitas intraseluler, maka akan bekerja dengan baik sebagai tokolitik untuk kontraksi uterus dengan berbagai sebab. Sebagai tambahan semua preparat beta mimetik mempunyai reseptor "*down regulation*" sehingga bila diberikan secara terus menerus akan berakibat hilangnya efek penghambatan kontraksi uterus. Pemberian secara pulsatil akan meningkatkan efektifitas jangka panjang terapi dengan betamimetik karena berkurangnya efek "*down regulation*" <sup>6, 26, 39</sup>.

Efek samping yang dapat terjadi sehubungan dengan mekanisme kerja tersebut, <sup>6, 12, 43, 44, 45</sup>.

#### a. Terhadap sistem kardiovaskuler :

Stimulasi khronotropik dan inotropik positif terhadap miokardium dan vasodilatasi pembuluh darah tepi. Peningkatan dosis akan berakibat peningkatan denyut jantung dan kontraktilitasnya. Efek ini akan nampak pada awal pemberian obat dan akan menurun atau makin melemah bila terapi diteruskan untuk jangka panjang. Hal ini mungkin disebabkan oleh desensitisasi reseptor beta atau karena proses "*down regulation*". Penggunaan jangka panjang juga akan menurunkan kalsium influks ke dalam miokard dengan akibat hilangnya pengaruh inotropik positif. Keluhan subyektif yang paling sering dijumpai pada pemberian preparat ini adalah palpitasi, tremor ringan, mual, muntah dan nyeri kepala. Palpitasi dan takikardi merupakan

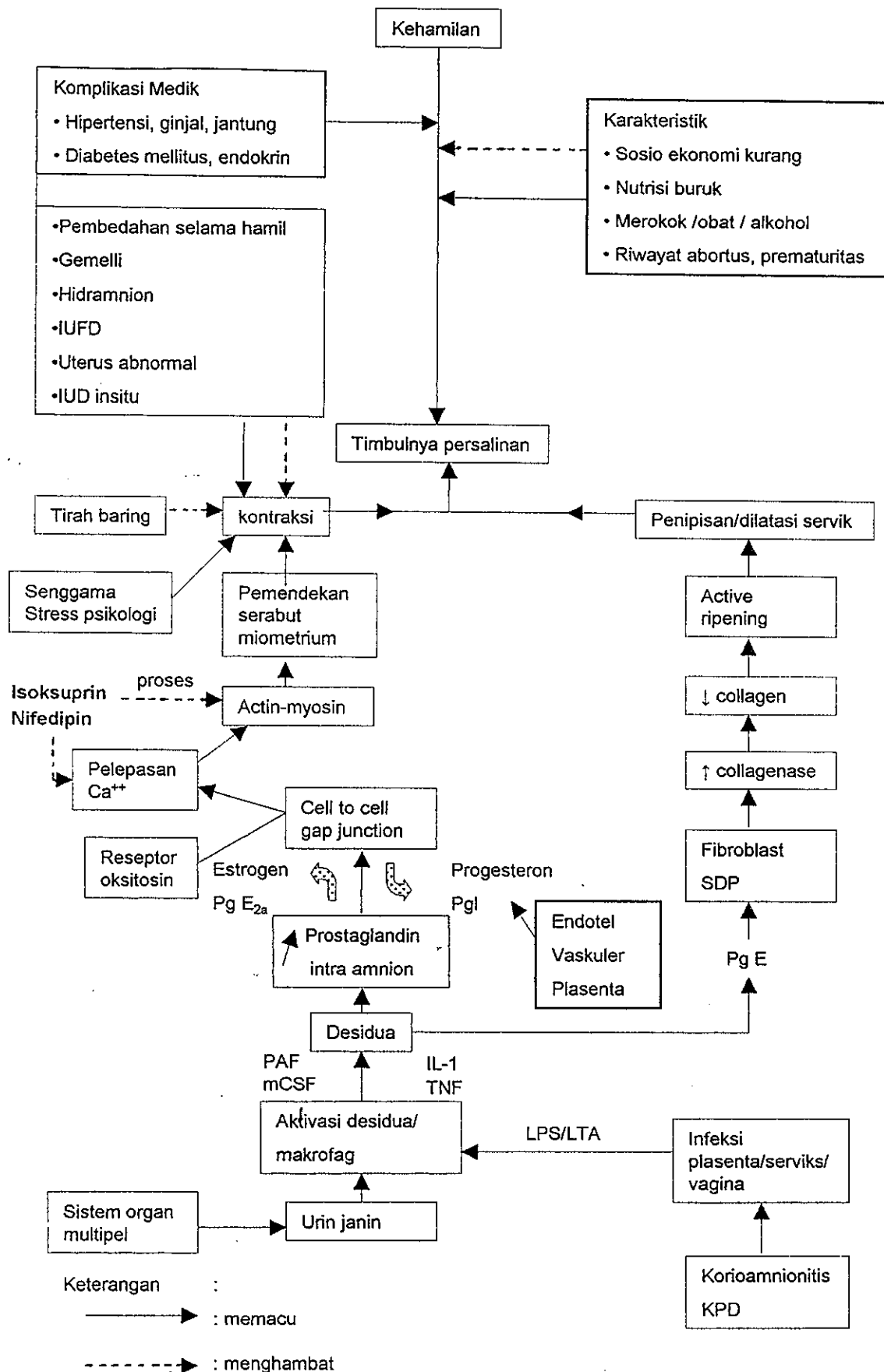
konsekwensi efek kardiak preparat betamimetik sedang efek samping yang lain merupakan akibat dari gangguan metabolisme. Pengaruh lain dari preparat ini adalah timbulnya edema paru akibat dari tingginya tekanan hidrostatik. Naiknya tekanan ini disebabkan oleh peningkatan curah jantung dan terjadinya perubahan pada pembuluh darah. Juga dilaporkan timbulnya konstipasi karena hambatan kontraksi otot polos sistem digestif.

**b. Terhadap janin :**

Pada janin bisa terjadi takikardi, hipotensi, sedangkan hipoglikemia ileus dan kematian janin merupakan akibat dari keracunan Isoksuprin HCl. Hal ini disebabkan adanya pengaruh dilatasi pada sistem vaskuler perifer, sehingga dapat terjadi vasodilatasi sirkulasi uteroplasenter dengan akibat meningkatnya perfusi.

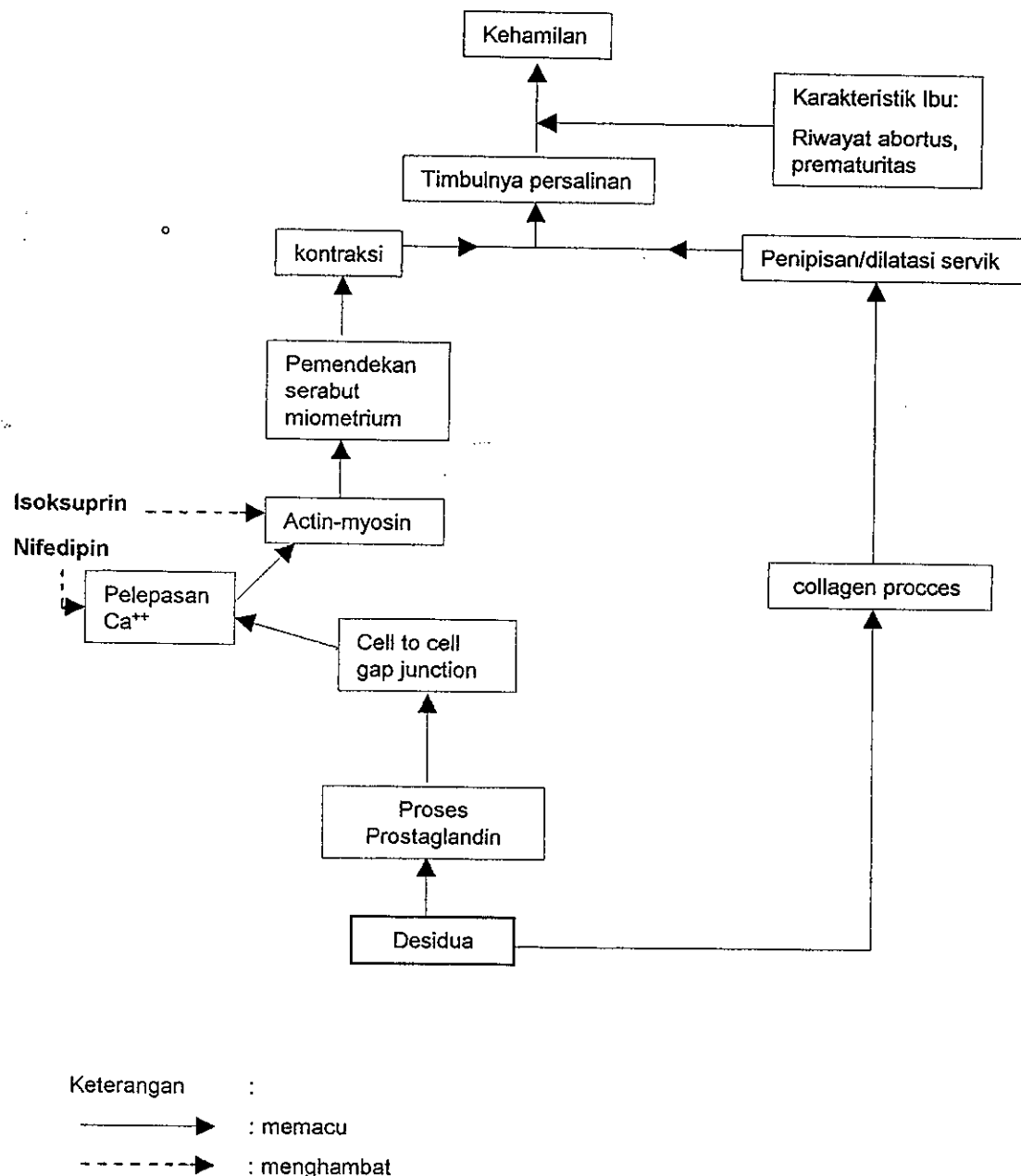
Dosis pemberian isoksuprin peroral untuk orang dewasa adalah 10-20 mg yang diberikan 3 atau 4 kali tiap hari <sup>4,44</sup>.

## 2.5 Kerangka Teori





## 2.6 Kerangka Konsep



### **BAB III.**

### **HIPOTESIS**

Nifedipin lebih baik dibandingkan dengan Isoksuprin dalam mencegah proses persalinan prematur selama 2 x 24 jam.

## **BAB IV.**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan suatu penelitian kontrol acak (randomized control trial), yang dilaksanakan secara prospektif.

#### **4.2 Tempat dan waktu penelitian**

Penelitian dilakukan di Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, RSUD Kota Semarang dan RSUD Budi Rahayu Magelang. Dimulai 1 Mei 2002 sampai bulan Desember 2002 untuk memenuhi jumlah sampel.

#### **4.3 Subyek Penelitian**

Subyek penelitian adalah penderita partus prematurus imminens di kamar bersalin RS Dr. Kariadi Semarang, RSUD Kota Semarang dan RSUD Budi Rahayu Magelang. yang memenuhi kriteria inklusi. Sebelum diikuti sertakan dalam penelitian ini penderita mendapat penjelasan mengenai penelitian ini. Bila setuju maka ia akan menandatangani informed consent.

##### **4.3.1 Kriteria Inklusi**

- Umur kehamilan 20-36 minggu
- Kehamilan tunggal
- Normo tensi
- Partus prematurus imminens

##### **4.3.2 Kriteria Eksklusi**

- Pembedahan selama hamil.
- Ketuban pecah, korioamnionitis / infeksi intra uterin.
- Perdarahan obstetri
- Preeklampsia/eklampsia
- IUFD
- Penyakit jantung, penyakit ginjal.

- Kelainan kelenjar tiroid, diabetes melitus.
- Gemeli, hidramnion

#### 4.3.3 Kriteria drop out

- Ketuban pecah selama penelitian
- Terdapat indikasi untuk terminasi kehamilan
- Pasien pulang atas permintaan sendiri

#### 4.3.4 Umur kehamilan

- Hari pertama haid terakhir
- Pemeriksaan ultrasonografi.

#### 4.4 Perhitungan besar sampel

Di dalam penelitian ini untuk mendapat kekuatan atau power statistik 90% ( $1 - \beta$ ) dengan menggunakan kemaknaan ( $\alpha$ ) 0,05 (two tails), untuk mendeteksi perbedaan keberhasilan menghambat proses persalinan preterm sebesar 45,8% (92% - 46,2%), jumlah sampel dihitung dengan rumus :

$$n = \frac{1}{(1-f)^2} \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 p(100-p)}{[p(c) - p(t)]^2}$$

$$p = \frac{p(c) + p(t)}{2}$$

#### Keterangan :

n : Besar sampel untuk masing-masing kelompok.

p (c) : Persentase keberhasilan terapi kontrol

Dari penelitian terdahulu didapat angka 46,2% (Djuanda I)

p (t) : Persentase keberhasilan terapi nifedipin didalam menunda persalinan prematur. Dari penelitian Glock dkk didapat angka 92%.

f : Persentase kemungkinan terjadinya drop out.

Pada penelitian ini ini angka drop out diperkirakan 10% atau 0,1.

$\alpha$  : Tingkat signifikansi.

Pada penelitian ini dipergunakan tingkat signifikansi sebesar 0,05. Dari tabel diperoleh angka  $Z\alpha$  sebesar 1,96.

$\beta$  atau  $Z \beta$  : Kekuatan (power penelitian)

Pada penelitian ini dipergunakan power sebesar 90 %. Dari tabel diperoleh angka  $Z \beta$  sebesar 0,84.

Pada perhitungan didapatkan :

$$p = \frac{46,2 + 92}{2} \\ = 69,1$$

$$n = \frac{1}{(1-0,1)^2} \frac{2 (1,96 + 0,84)^2 69,1 (100 - 69,1)}{(46,2 - 92)^2}$$

$n = 19,75$  dibulatkan menjadi 20

Jumlah sampel tiap kelompok adalah 20; jumlah sampel keseluruhan adalah 40

20 penderita masuk kelompok I (mendapat terapi nifedipin)

20 penderita masuk kelompok II (mendapat terapi isoksuprin)

#### 4.5 Metode randomisasi dan alokasi terapi

Randomisasi dilakukan dengan urutan tabel angka random. Pasien dikelompokkan menjadi grup terapi yang mendapat nifedipin dan kelompok kontrol yang mendapat isoksuprin. Seluruh obat dimasukkan dalam amplop tertutup dan diberi nomor. Nomor kode obat akan dibuka setelah penelitian selesai.

#### 4.6 Variabel Penelitian

Variabel bebas adalah terapi dengan nifedipin dan isoksuprin.

Variabel tergantung adalah keberhasilan terapi, efek samping dan tekanan darah.

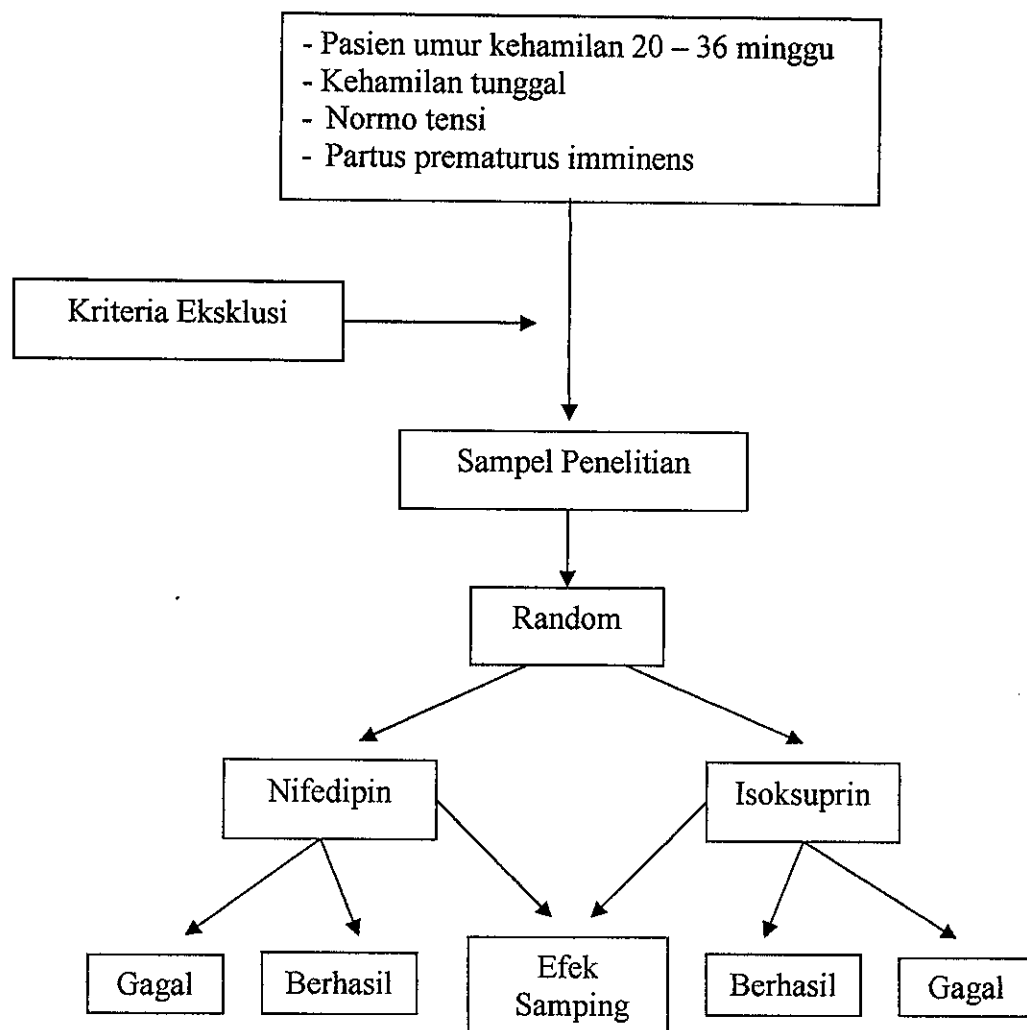
Variabel pengganggu adalah kejelasan HPHT, umur kehamilan, status obstetri

#### 4.7 Batasan Operasional

1. Partus prematurus imminens adalah ancaman terjadinya suatu partus prematurus pada pasien dengan usia kehamilan 20 – 36 minggu, ditandai adanya his tetapi pembukaan tak lebih dari 4 cm.

2. Usia kehamilan ditentukan secara klinis dengan perhitungan hari pertama haid terakhir maupun dengan pemeriksaan ultrasonografi, untuk kehamilan yang diperkirakan kurang dari 36 minggu.
3. Hari pertama haid terakhir adalah tanggal dari hari pertama menstruasi normal yang terakhir.
4. Paritas adalah jumlah melahirkan anak dengan berat badan lebih dari 500 gram.
5. Riwayat prematurus adalah riwayat pernah melahirkan bayi sebelum aterm atau sebelum usia kehamilan 37 minggu.
6. Riwayat abortus adalah riwayat pernah hamil dan terjadi pengeluaran hasil konsepsi sebelum usia kehamilan 20 minggu.
7. Ketuban pecah dini adalah ketuban pecah atau keluarnya air ketuban sebelum proses persalinan mulai.
8. Umur yang dimaksud adalah umur pada saat tanggal ulang tahun (misal lahir tanggal 1 Januari 2001, maka pada tanggal 31 Desember 2001 masih terhitung nol tahun. Sedang umur satu tahun baru tanggal 1 Januari 2002).
9. Umur kehamilan yang dimaksud adalah umur kehamilan genap satu minggu (misal 36 minggu 6 hari, masih tetap 36 minggu).
10. Efek penundaan persalinan disebut berhasil bila dalam waktu 2 x 24 jam setelah pemberian obat tidak terjadi kelahiran. Disebut gagal bila dalam waktu kurang dari 2 x 24 jam setelah pemberian obat terjadi persalinan.
11. Palpitasi adalah keluhan subyektif penderita berupa rasa berdebar-debar yang timbul setelah penderita minum obat dimana sebelumnya keluhan tersebut tidak ada.
12. Flushing adalah keluhan subyektif penderita berupa rasa panas dan kemerahan pada muka yang timbul setelah penderita minum obat dimana sebelumnya keluhan tersebut tidak ada.
13. Nyeri kepala adalah keluhan subyektif penderita berupa sakit kepala setelah penderita minum obat dimana sebelumnya keluhan tersebut tidak ada.
14. Nausea / mual adalah keluhan subyektif penderita berupa perasaan ingin muntah yang timbul setelah penderita minum obat dimana sebelumnya keluhan tersebut tidak ada.

#### 4.8 Alur Penelitian



#### **4.9 Proses Penelitian**

- a. Pasien yang memenuhi syarat penerimaan sampel diberikan penjelasan mengenai tindakan yang akan dilakukan dan menandatangani persetujuan.
- b. Setelah dilakukan randomisasi, pasien dibagi menjadi 2 kelompok.
- c. Kelompok nifedipin akan mendapatkan terapi nifedipin peroral dengan dosis awal 30 mg, diikuti 20 mg tiap 8 jam sampai his hilang.
- d. Kelompok isoksutin akan mendapatkan terapi isoksutin peroral dengan dosis 3 x 20 mg sampai his hilang.
- e. Data-data mengenai pasien diambil sesuai dengan variabel yang diperlukan.

#### **4.10 Penghentian terapi**

Terapi dihentikan bila:

- a. Terjadi persalinan.
- b. Harus dilakukan terminasi.
- c. Tekanan darah turun  $> 20\%$ .
- d. Frekwensi nadi meningkat  $> 120$  / menit.
- e. Nadi tidak teratur (irreguler).

#### **4.11 Penilaian Hasil**

Hasil terapi tokolitik akan dinilai dengan : Keberhasilan menunda persalinan selama 2 x 24 jam.

#### **4.12 Pengolahan data**

Hasil penelitian ditabulasi dan dilakukan uji distribusi umum. Pengolahan data menggunakan program SPSS for Windows 10.0. Perbedaan karakteristik penderita yang berskala nominal dihitung dengan chi square test. Sedangkan karakteristik yang berskala ordinal dihitung dengan student t test. Hasil uji statistik bermakna apabila didapatkan nilai  $p < 0,05$ .

#### **4.13 Etika Penelitian**

- a. Penelitian dilakukan pada pasien dengan diagnosis partus prematurus imminens di RS Dr.Kariadi Semarang, RSUD Kota Semarang dan RSUD Budi Rahayu Magelang, tidak membebani dan merugikan pasien maupun institusi serta tidak melanggar etika medis, agama dan kesusilaan masyarakat.



- b. Pasien-pasien pada penelitian ini akan mendapat pengawasan ketat. Bila ada efek samping, terapi segera dihentikan sehingga tidak merugikan subyek.
- c. Semua pasien pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian, demikian juga dengan suami / keluarga / orang tua pasien. Hasil penelitian ini tidak menyebutkan nama pasien dan kerahasiaan pribadi tetap dijaga.

## **BAB V.**

### **HASIL PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan di RS Dr. Kariadi Semarang, RSUD Kota Semarang, RSUD Budi Rahayu Magelang dari bulan Mei – Desember 2002. Terdapat 44 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, setelah dilakukan random terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu 22 pasien mendapat terapi isoksuprin dan 22 pasien mendapat terapi nifedipin.

#### **5.1 Karakteristik pasien**

##### **5.1.1 Umur**

Umur dibagi dalam 3 kelompok umur yaitu kelompok kurang dari 20 tahun (gravida muda), kelompok umur 20 – 35 tahun (usia reproduksi sehat) dan kelompok umur lebih dari 35 tahun (gravida tua). Pada kelompok umur  $< 20$  tahun terdapat 2 –pasien yang mendapat nifedipin dan 3 pasien yang mendapat isoksuprin. Pada kelompok umur 20 – 35 tahun terdapat 17 pasien mendapat nifedipin dan 18 pasien mendapat isoksuprin. Pada kelompok umur  $> 35$  tahun terdapat 3 pasien mendapat terapi nifedipin dan 1 pasien mendapat terapi isoksuprin. Secara statistik perbedaan umur pada kedua kelompok tersebut tidak bermakna ( $p = 0,541$ ); kedua kelompok sama (tabel 1).

##### **5.1.2 Umur kehamilan**

Umur kehamilan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 20 – 28 minggu dan 29 – 36 minggu. Pada kelompok umur kehamilan 20 - 28 minggu terdapat 5 pasien yang mendapat terapi nifedipin dan 4 pasien yang mendapat terapi isoksuprin. Pada kelompok umur kehamilan 29 – 36 minggu terdapat 17 pasien yang mendapat terapi nifedipin dan 18 pasien mendapat terapi isoksuprin. Secara statistik perbedaan umur kehamilan pada kedua kelompok tersebut tidak bermakna. ( $p = 0,709$ ); kedua kelompok sama (tabel 1).

**Tabel 1. Karakteristik Pasien**

Karakteristik	Nifedipin n = 22	Isoksuprin n = 22	p
1. Umur (tahun)			
< 20	2	3	0,541 *
20 – 35	17	18	
> 35	3	1	
2. Umur Kehamilan (minggu)			
20 – 28	5	4	0,709 *
29 – 36	17	18	
3. Paritas			
0	9	13	0,532 **
1	4	5	
2	5	2	
3	1	0	
4	2	2	
≥ 5	1	0	
4. Riwayat Abortus / Partus Prematurus			
0	19	20	0,599 **
1	2	2	
≥ 2	1	0	
5. Dilatasi Serviks			
≤ 2	18	19	0,680 **
> 2, ≤ 4	4	3	
6. Penipisan Serviks			
< 50 %	19	17	0,434 **
≥ 50 %	3	5	

Keterangan : \* Uji t

\*\* Uji  $\chi^2$ kemaknaan  $p=0,05$ **5.1.3 Paritas**

Paritas dibagi menjadi paritas 0,1,2,3,4 dan  $\geq 5$ . Pada paritas 0, terdapat 9 pasien yang mendapat nifedipin dan 13 pasien mendapat isoksuprin. Pada paritas 1 terdapat 4 pasien yang mendapat nifedipin dan 5 pasien yang mendapat isoksuprin. Pada paritas 2 terdapat 5 pasien yang mendapat nifedipin dan 2 pasien yang mendapat isoksuprin. Pada paritas 3, terdapat 1 pasien yang mendapat nifedipin dan tidak ada yang mendapat isoksuprin. Pada paritas 4 terdapat 2 pasien yang mendapat nifedipin dan 2 pasien yang mendapat isoksuprin. Pada paritas  $\geq 5$  terdapat 1 pasien yang mendapat nifedipin dan tidak ada yang mendapat isoksuprin.

Secara statistik perbedaan paritas pada kedua kelompok tersebut tidak bermakna. ( $p = 0.532$ ); kedua kelompok sama (tabel 1).

#### **5.1.4 Riwayat abortus / partus prematurus**

Riwayat abortus / partus prematurus dibagi dalam 3 kelompok yaitu : 0 (tidak pernah), 1 dan 2 atau lebih. Pada kelompok yang tidak pernah ada riwayat abortus atau partus prematurus terdapat 19 pasien yang mendapat nifedipin dan 20 pasien yang mendapat isoksuprin. Pada kelompok yang pernah mengalami satu kali abortus atau partus prematurus terdapat 2 pasien yang mendapat nifedipin dan 2 pasien yang mendapat isoksuprin. Pada kelompok yang pernah mengalami dua kali atau lebih abortus atau partus prematurus terdapat 1 pasien yang mendapat nifedipin dan tidak ada yang mendapat isoksuprin.

Secara statistik perbedaan riwayat abortus / partus prematurus pada kedua kelompok tersebut tidak bermakna. ( $p = 0.599$ ); kedua kelompok sama (tabel 1).

#### **5.1.5 Dilatasi serviks**

Dilatasi serviks dibagi 2 yaitu :  $\leq 2$  dan  $> 2, \leq 4$ . Pada kelompok dilatasi  $\leq 2$ , terdapat 18 pasien mendapat nifedipin dan 19 pasien mendapat isoksuprin. Pada kelompok dilatasi  $> 2, \leq 4$  terdapat 4 pasien yang mendapat nifedipin dan 3 pasien yang mendapat isoksuprin. Secara statistik, perbedaan dilatasi kedua kelompok tersebut tidak bermakna. ( $p = 0.680$ ); kedua kelompok sama (tabel 1).

#### **5.1.6 Penipisan serviks**

Penipisan serviks dibagi 2 yaitu :  $< 50\%$  dan  $\geq 50\%$ . Pada kelompok penipisan serviks  $< 50\%$  terdapat 19 pasien mendapat nifedipin dan 17 pasien mendapat isoksuprin. Pada kelompok penipisan serviks  $\geq 50\%$ , terdapat 3 pasien mendapat nifedipin dan 5 pasien mendapat isoksuprin.

Secara statistik, perbedaan penipisan serviks pada kedua kelompok tersebut tidak bermakna. ( $p = 0.434$ ); kedua kelompok sama (tabel 1).

## 5.2 Hasil pengobatan

Dari 44 pasien yang diteliti, 22 pasien mendapat nifedipin dan 22 pasien mendapat isoksuprin. Keberhasilan menunda persalinan selama 2 x 24 jam pada nifedipin 86,4% dan isoksuprin 36,4%. Bila perbedaan ini diuji secara statistik dengan chi square didapatkan  $p = 0,001$ . Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara penggunaan nifedipin dan isoksuprin dalam menunda persalinan pre-term selama 2 x 24 jam (tabel 2).

**Tabel 2. Hasil Pengobatan**

Hasil Terapi	Nifedipin		Isoksuprin		p
	n	%	n	%	
Berhasil	19	86,4	8	36,4	0,001 *
Gagal	3	13,6	14	63,6	
Jumlah	22	100	22	100	

Keterangan: \* Uji statistik Chi square

### 5.2.1 Hasil pengobatan menurut dilatasi serviks

Hasil terapi menurut dilatasi serviks berbanding terbalik dengan besarnya dilatasi serviks. Makin besar dilatasi serviks makin kecil angka keberhasilannya. Pada pasien yang mendapat terapi nifedipin dengan dilatasi  $\leq 2$  cm angka keberhasilannya 88,9% sedangkan yang dilatasi serviks  $>2 - \leq 4$  cm angka keberhasilannya 75%.

Pada pasien yang mendapat terapi isoksuprin dengan dilatasi  $< 2$  cm, angka keberhasilannya 42,1% dan pada pasien dengan dilatasi  $> 2 - \leq 4$  cm tidak ada yang berhasil (tabel 3)

**Tabel 3. Hasil Pengobatan Menurut Dilatasi Serviks**

Dilatasi Serviks		Nifedipin		Isoksuprin	
		n	%	n	%
$\leq 2$	Berhasil	16	88,9	8	42,1
	Gagal	2	11,1	11	57,9
$> 2, \leq 4$	Berhasil	3	75	0	0
	Gagal	1	25	3	100
Jumlah		22	100	22	100

### 5.2.2 Hasil pengobatan menurut penipisan serviks

Hasil terapi menurut penipisan serviks berbanding terbalik dengan persentase penipisan serviks. Makin besar penipisan serviks makin kecil angka keberhasilannya. Pada pasien yang mendapat terapi nifedipin dengan penipisan  $< 50\%$ , angka keberhasilannya 89,5% sedangkan pada penipisan  $\geq 50\%$  angka keberhasilannya 66,7%. Pada pasien yang mendapat terapi isoksuprin dengan penipisan serviks  $< 50\%$  angka keberhasilannya 47,1% sedang pada penipisan  $\geq 50\%$  tidak ada yang berhasil (tabel 4).

**Tabel 4. Hasil Pengobatan Menurut Penipisan Serviks**

Penipisan Serviks		Nifedipin		Isoksuprin	
		n	%	n	%
< 50 %	Berhasil	17	89,5	8	47,1
	Gagal	2	10,5	9	52,9
$\geq 50\%$	Berhasil	2	66,7	0	0
	Gagal	1	33,3	5	100
Jumlah		22	100	22	100

### 5.2.3 Hasil pengobatan menurut umur kehamilan

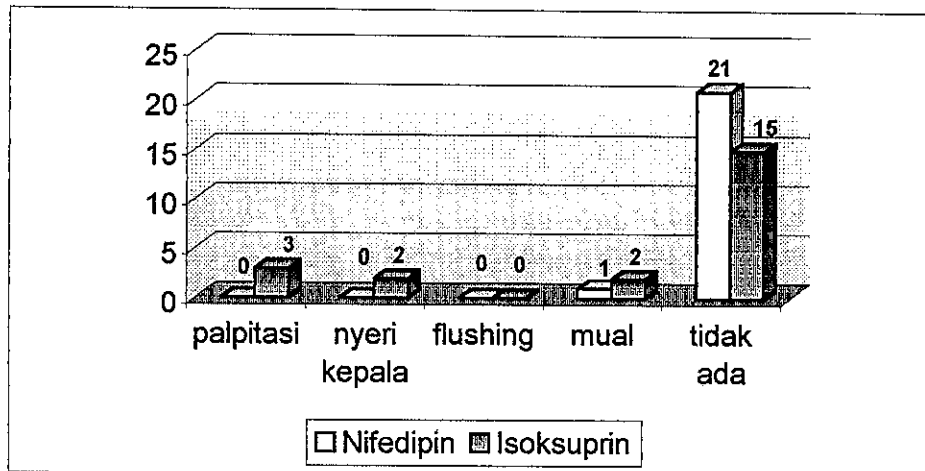
Hasil terapi menurut umur kehamilan berbanding terbalik dengan umur kehamilan. Makin besar umur kehamilan makin kecil keberhasilannya. Pada pasien umur kehamilan 20 – 28 minggu yang mendapat terapi nifedipin angka keberhasilannya 100% sedangkan umur kehamilan 29 – 36 minggu angka keberhasilannya 82,4%. Pada pasien yang mendapat terapi isoksuprin umur kehamilan 20 – 28 minggu angka keberhasilannya 50 % sedangkan umur kehamilan 29 – 36 minggu 33,3% (tabel 5).

**Tabel 5. Hasil Pengobatan Menurut Umur Kehamilan**

Umur Kehamilan		Nifedipin		Isoksuprin	
		n	%	n	%
20 – 28 minggu	Berhasil	5	100	2	50
	Gagal	0	0	2	50
29 – 36 minggu	Berhasil	14	82,4	6	33,3
	Gagal	3	17,6	12	66,7
Jumlah		22	100	22	100

### 5.3 Efek samping obat

Didapatkan keluhan palpitasi 3, nyeri kepala 2 dan mual 2 orang pada pasien yang mendapat terapi isoksuprin. Pada pasien yang mendapat terapi nifedipin, terdapat 1 orang yang mengalami mual. Namun semua keluhan tersebut tidak memerlukan terapi karena efek samping akan hilang / berkurang dengan bertambahnya waktu (gambar 5)



Gambar 5. Efek Samping Pengobatan

### 5.4 Pengaruh terhadap tekanan darah dan nadi

#### 5.4.1 Pengaruh terhadap sistolik

Pada kelompok nifedipin setelah 30 menit didapatkan penurunan sistolik 2,37% ( $p=0,137$ ), penurunan tersebut tidak bermakna; sistolik sebelum terapi dan setelah 30 menit sama. Pada kelompok isoksuprin setelah 30 menit didapatkan penurunan sistolik 1,15% ( $p=0,083$ ), penurunan tersebut tidak bermakna; sistolik sebelum terapi dan setelah 30 menit sama. Jadi setelah 30 menit sistolik kelompok nifedipin dan isoksuprin sama.

Pada kelompok nifedipin setelah 2 jam didapatkan penurunan sistolik 4,74% ( $p=0,007$ ), penurunan tersebut bermakna; sistolik sebelum terapi dan setelah 2 jam berbeda. Pada kelompok isoksuprin setelah 2 jam didapatkan penurunan sistolik 1,92% ( $p=0,021$ ), penurunan tersebut bermakna; sistolik sebelum terapi dan setelah 2 jam berbeda. Jadi setelah 2 jam terdapat penurunan sistolik pada kelompok nifedipin dan isoksuprin.

#### 5.4.2 Pengaruh terhadap diastolik

Pada kelompok nifedipin setelah 30 menit didapatkan penurunan diastolik 2,40% ( $p=0,527$ ), penurunan tersebut tidak bermakna; diastolik sebelum terapi dan setelah 30

menit sama. Pada kelompok isoksuprin setelah 30 menit didapatkan penurunan diastolik 0,88% ( $p=0,186$ ), penurunan tersebut tidak bermakna; diastolik sebelum terapi dan setelah 30 menit sama. Jadi setelah 30 menit diastolik kelompok nifedipin dan isoksuprin sama. Pada kelompok nifedipin setelah 2 jam didapatkan penurunan diastolik 2,99% ( $p=0,234$ ), penurunan tersebut tidak bermakna; diastolik sebelum terapi dan setelah 2 jam sama. Pada kelompok isoksuprin setelah 2 jam didapatkan penurunan diastolik 1,47% ( $p=0,096$ ), penurunan tersebut tidak bermakna. Jadi setelah 2 jam diastolik kelompok nifedipin dan isoksuprin sama.

### 5.4.3 Pengaruh terhadap nadi

Pada kelompok nifedipin setelah 30 menit didapatkan peningkatan nadi 1,71% ( $p=0,107$ ), peningkatan tersebut tidak bermakna; nadi sebelum terapi dan setelah 30 menit sama. Pada kelompok isoksuprin didapatkan penurunan nadi 0,86% ( $p=0,176$ ), penurunan tersebut tidak bermakna; nadi sebelum terapi dan setelah 30 menit sama. Jadi setelah 30 menit nadi kelompok nifedipin dan isoksuprin sama.

Pada kelompok nifedipin setelah 2 jam didapatkan peningkatan nadi 1,07% ( $p=0,313$ ), peningkatan tersebut tidak bermakna; nadi sebelum terapi dan setelah 2 jam sama. Pada kelompok isoksuprin setelah 2 jam didapatkan peningkatan nadi sebesar 0,42% ( $p=0,653$ ), peningkatan tersebut tidak bermakna; nadi sebelum terapi dan setelah 2 jam sama. Jadi setelah 2 jam nadi kelompok nifedipin dan isoksuprin sama (tabel 6).

**Tabel 6. Pengaruh Pengobatan Terhadap Tekanan Darah dan Nadi**

Nilai		Nifedipin				Isoksuprin			
		Mean	SD	+ / -	p	Mean	SD	+ / -	p
Sistolik	Pre Terapi	115,00	5,12			118,64	6,40		
	30 menit	112,27	7,52	- 2,37%	.137	117,27	7,03	- 1,15%	.083
	2 jam	109,55	7,22	- 4,74%	.007	116,36	5,81	- 1,92%	.021
Diastolik	Pre Terapi	75,91	5,03			77,50	4,82		
	30 menit	74,09	7,96	- 2,40%	.257	76,82	4,77	- 0,88%	.186
	2 jam	73,64	7,27	- 2,99%	.234	76,36	4,92	- 1,47%	.096
Nadi	Pre Terapi	85,18	4,56			85,00	3,99		
	30 menit	86,64	6,03	+ 1,71%	.107	84,27	3,51	- 0,86%	.176
	2 jam	86,09	5,25	+ 1,07%	.313	85,36	3,23	+ 0,42%	.653



## BAB VI.

### PEMBAHASAN

Partus prematurus masih merupakan salah satu masalah obstetri yang utama, karena berhubungan dengan angka kesakitan dan kematian perinatal yang tinggi. Tantangan untuk melakukan pengelolaan partus prematurus masih merupakan kontroversi di bagian obstetri.<sup>21</sup>

Tokolitik, obat penghambat kontraksi uterus sampai saat ini masih dipertimbangkan sebagai pencegah partus prematurus yang utama dan tetap dipertahankan sampai penyebab pasti diketahui.<sup>21</sup>

Tokolitik yang dahulu banyak digunakan adalah golongan  $\beta$  simpatomimetik dan salah satu jenis yang sering digunakan adalah isoksuprin. Tetapi ternyata isoksuprin mempunyai efek samping ke ibu dan janin serta efektifitasnya dinilai kurang.<sup>6,21</sup>

Nifedipin, golongan kalsium antagonis akhir-akhir ini banyak digunakan sebagai tokolitik. Dikatakan bahwa obat ini cukup efektif untuk menghambat proses persalinan prematur, mempunyai efek samping minimal dan tidak mempengaruhi tekanan darah pada pasien normotensi.<sup>6,21</sup>

Pada penelitian ini dari 22 pasien yang mendapat terapi nifedipin dan 22 pasien yang mendapat isoksuprin ternyata angka keberhasilan nifedipin sebesar 86,4%. Ini lebih efektif dibanding isoksuprin dalam mencegah proses persalinan prematur selama 2 x 24 jam. Hasil ini hampir sama dengan hasil penelitian Ganla KM dkk di Mumbai pada tahun 1999 yang mendapatkan angka 88% dan Ferguson di Stanford Hospital tahun 1987 yang mendapat angka 84%.

Penelitian ini juga menunjukkan angka keberhasilan terapi untuk menunda persalinan prematur berbanding terbalik dengan dilatasi serviks, penipisan serviks dan umur kehamilan. Namun ketiga hal tersebut tidak kami lakukan pengujian secara statistik. Hal ini dikarenakan sampel pada penelitian ini jumlahnya cukup kecil, sehingga bila dipilah-pilah lagi jumlah sampel dalam masing-masing sel akan semakin kecil.

Sebelum memilih suatu tokolitik, hal yang perlu juga dipertimbangkan adalah efek samping obat yang mungkin timbul. Pada penelitian ini didapatkan bahwa efek samping obat nifedipin lebih minimal dibanding isoksuprin. Hal ini sesuai dengan penelitian

Djuanda I, Ganla KM, dan Papatsonit. Semua keluhan-keluhan yang berhubungan efek samping obat akan hilang dengan sendirinya dengan bertambahnya waktu.

Nifedipin dan isoksuprin memberikan pengaruh terhadap penurunan sistole setelah 2 jam. Sedangkan penurunan sistole setelah 30 menit dan diastole serta nadi tidak berpengaruh.

## **BAB VII.**

### **SIMPULAN**

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Nifedipin lebih efektif dibandingkan dengan isoksuprin dalam mencegah proses persalinan prematur selama 2 x 24 jam.
2. Nifedipin dan isoksuprin tidak atau sedikit berpengaruh terhadap tekanan darah dan nadi.
3. Efek samping nifedipin lebih minimal dibandingkan isoksuprin.

## **BAB VIII.**

### **SARAN**

Nifedipin dapat digunakan sebagai obat untuk pengelolaan partus prematurus imminens disamping isoksuprin

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kusnawara Y. Hubungan infeksi saluran kemih dengan partus prematurus. [Tesis]. Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; Semarang, 2001.
2. Iams JD. Prematurity: Prevention and Treatment. In: Queenan JT, Editor. Management of High Risk Pregnancy. 3<sup>rd</sup> edition. Boston: Blackwell Scientific Publication, 1994 : p. 464 – 70.
3. Pernoll ML. Late Pregnancy Complications. In: Benson, Pernoll's (Eds) . Handbook of Obstetric & Gynecology. 9<sup>th</sup> edition . Mc Graw – Hill Inc , 1994 : p. 335 – 9.
4. Atmono BD. Keluaran perinatal pengelolaan konservatif kehamilan belum genap bulan dengan ketuban pecah dini. [Tesis]. Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; Semarang, 2000.
5. Ardhana IK, Suwardewa TGA, Widarsa HT. Perbandingan efektifitas magnesium sulfat dan ritodrin untuk menunda persalinan prematur di RSUP Denpasar. Kumpulan naskah lengkap makalah ilmiah POGI cabang Denpasar. PIT XI POGI Semarang ; 1999.
6. Djuanda I. Perbandingan efektifitas nifedipin dan isoksuprine dalam menghambat proses persalinan prematur di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. [Tesis]. Lab. / UPF Ilmu kebidanan dan Penyakit kandungan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo ; Surabaya , 1995.
7. Pritchard JA, Mac Donald PC, Gant NF. Obstetri Williams. Edisi 17 (terjemahan). Airlangga University Press ; 1991 .p. 869 – 80.
8. Soejoenoes A. Sejauh mana keberhasilan kita di bidang obstetri ? ditinjau dari audit perinatal rumah sakit pendidikan di Semarang. Kumpulan makalah POGI cabang Semarang. PIT XI POGI Semarang, 1999.
9. Wiknjosastro H, Wibowo H . Kelainan dalam lamanya kehamilan. Dalam Saifuddin AB, Rachimhadhi T. Ilmu Kebidanan Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo ; 1999 : 312 – 7.
10. Merry V, Mochtar AB. Prognosis bayi kurang bulan di RSUP Dr.Kariadi . Kumpulan makalah POGI cabang Semarang. PIT XI POGI Semarang ; 1999.

11. Atkinson MW, et al. Maternal corticosteroid and tocolytic treatment and morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 : 299 – 305.
12. Hutapea J. Perbandingan efektifitas dan keamanan ritodrin dan isoksuprin dalam menunda persalinan prematur. [Tesis] . Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara RSUP H Adam Malik / RSUD Dr. Pirngadi Medan , 2001.
13. Van Geijn, Papatsonis DNM, Ader JJ, Lange FM, Blekker OP, Dekker GA. Nifedipin and Ritodrin in the management of Preterm Labor : A Randomized Multicenter Trial . International Symposium “ Management of Preterms “. Batam Islands, Indonesia , 1999.
14. Smith P. Anthony J , Johnson R. Nifedipin in pregnancy. *Br. J. Obstet Gynaecol* , March 2000 ; 107 : 299 – 307.
15. Childness CH, Katz VL. Nifedipin and its indications in Obstetrics and Gynecology. *Obstetri and Gynecologi* 1994 ; 83 : 616-24.
16. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinent F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipin or Beta Adrenergic agonists : A meta analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2001 ; 97 : 840 – 7.
17. Papatsonis DNM, Kok JH, Van Geijn HP, Bleker OP, Ader HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipin and ritodrine for preterm labor. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 95 : 477 – 81.
18. Carr DB, Clark AL, Kernek K, Spinnato JA. Maintenance oral nifedipin for preterm labor: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 822 – 7.
19. Glock JL, Moraks WJ. Efficacy and safety of nifedipin versus magnesium sulfat in the management of preterm labor : A randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 169 : 960 – 4.
20. Steer P. Atosiban – A spesific evolution for the management of Preterm Labor. Available from [www.kenes.com / cogibook](http://www.kenes.com/cogibook) 1999.
21. Ganla KM, Shroff SA, Desail S, Bhide AG. A prospective comparison of nifedipin and isoxsuprine for tocolysis. Available from [http : // www.bhj.org / journal / 1994 – 4102- Apr 99 / original](http://www.bhj.org/journal/1994-4102-Apr99/original).

22. Isoxsuprine. Available from <http://www.my.webmd.com/content/article/4046.1967#brand>.
23. Ashari H. Pencegahan persalinan kurang bulan dengan isoksuprin. [Tesis]. Laboratorium / UPF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, 1989.
24. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. Nifedipin administered in pregnancy : effect on the development of children at 18 months. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107 : 792 – 4.
25. Fuchs F, Niebyl J. Principles of Tocolysis : An overview. In Fuchs AR (Eds). *Preterm Birth*, 2<sup>nd</sup> edition, Mc Graw – Hill, Inc. 1993 ; p : 217 – 26.
26. Lucka MJM, Taggart MJ, Wray S. Intracellular calcium stores and agonist – induced contractions in isolated human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 468 – 76.
27. Guyton AC. Penghantaran neuromuskular dan fungsi otot polos dalam Fisiologi Manusia & mekanisme penyakit. EGC Penerbit buku kedokteran; 1991: 113 – 21.
28. Sachs BP. Menghentikan persalinan prematur dalam Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan obstetri edisi kedua. Binarupa aksara ; 1998 : 178 – 9.
29. Amon E. Premature Labor. In Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ, Petrie RH (Eds). *Medicine of the fetus & mother*. JB Lippincott Company; 1992: 1398 – 429.
30. Pernoll ML. Late pregnancy Complications. In Pernoll ML ed. *Current Obstetrics & Gynecology Diagnosis & Treatment*. 7<sup>th</sup> eds . Appleton & Lange ; 1991 : 326 – 30.
31. Hastuti TT, Dasuki D. Keberhasilan penanganan kasus partus prematurus imminens analisis faktor resiko. Kumpulan makalah bebas POGI cabang Yogyakarta. KOGI XI 2000 Bali.
32. Chism DM. Premature Labor. Available from <http://my.webmd.com/content/article/1680.51853;1998>.
33. Usman L, Effendi JS. Tinjauan kasus persalinan prematur di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 1998 – 2002. Kumpulan makalah bebas POGI cabang Bandung. PIT XII POGI Palembang; 2001.

34. Higby K , Xenakis EMJ, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor ? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 1247 – 59.
35. Saifuddin AB, Adriaansz G, Wiknjosastro GH, Waspodo D. Masalah yang berhubungan dengan lamanya kehamilan. Dalam buku Acuan Nasional Pelayanan kesehatan maternal dan neonatal. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo Jakarta ; 2000 : 300 – 5.
36. Shaver DC. Prematur labor and delivery. In Shaver DC, Phelan ST, Becjmann CR, Ling FW. *Clinical Manual of Obstetrics* 2<sup>nd</sup> eds. Mc. Graw. Hill Inc ; 1993 : 281–92.
37. Huszar G, Hayashi R. Physiologic Aspects of Myometrial Contractility and Cervical Dilatation. In Fuchs AR (Eds). *Preterm birth*, 2<sup>nd</sup> eds. Mc Graw Hill Inc; 1993: 41-8.
38. Ramos LS, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapi after acute tocolysis: A meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 484 – 90.
39. Magee LA et al. The safety of calcium channel blocker in human pregnancy : A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 : 823 – 8.
40. Wahdi, Hadisaputro H. Nifedipin sebagai anti hipertensi pada pre eklampsia berat. [Tinjauan pustaka]. Bagian / SMF Obstetri Ginekologi Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang 2001.
41. Brazy JE, Little V, Grimm J. Isoxsuprine in the perinatal period II. Relationships between neonatal symptoms, drug exposure, and drug concentration at the time of birth. *J of pediatrics* 1981 ; 98 : 146 – 51.
42. Schenken RS, Hayashi RH, Valenzuela GV, Castillo MS. Treatment of premature labor with beta sympathomimetics : Result with isoxsuprine. *Am J Obstt Gynecol* 1980 ; 137 : 773 – 80.
43. Brazy JE, Eckerman CO, Gross SJ, Durham. Follow up of infants of < 1500 gm birth weight with antenatal isoxsuprine exposure. *J of pediatrics* 1983; 102 : 611 – 3.
44. Brazy JE, Little V, Grimm J, Pupkin M. Risk : Benefit considerations for the use of premature labor. *J Obstetrics & Gynecology* 1981 ; 58 :297 – 302.
45. Daradi B, Sukaputra B. Penundaan persalinan prematur selama 48 jam dengan isoxsuprine HCl peroral. Naskah lengkap POGI cabang Surabaya. PIT III POGI Batu Malang 1983 : 625 – 31.